

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

BE 613143
1343.008us1

2/9/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

000501360 WPI Acc No: 1966-01431F/196800

halophenylmethane derivatives including the dialkyl and alkylene-bis-(p-tert.amino-alkoxyhalophenyl) methanes and salts are new (where n is 2 or 3; hal is Cl or

Patent Assignee: CIBA SA (CIBA)

Number of Countries: 004 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 613143	A				196800	B
AU 6213327	A				196801	
FR 1331933	A				196801	
US 3247199	A				196801	

Abstract (Basic): BE 613143 A

halophenylmethane derivatives including the dialkyl and alkylene-bis-(p-tert.amino-alkoxyhalophenyl) methanes and salts are new (where n is 2 or 3; hal is Cl or Br; A is Cl, Br or H and R1- R4 are alkylene or R1 and R2 and R3 and R4 may together with N form an alkylene imine ring which may contain hetero atoms). Claimed compds. include dimethyl-bis- 4-(beta-dimethylaminoethoxy)-3:5-dichlorophenyl methane; -3-bromophenyl methane, -3:5-dichlorophenyl methane; also dimethyl-bis-4-(gamma-dimethyl-amino-n-propoxy)-3-chloro, -3:5-dichloro and -3-bromo-phenyl methanes. The new compds. possess antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and antiparasitic properties used in treatment of man and animals.

Title Terms: DERIVATIVE; ALKYLENE; DI; P; TERT; AMINO; SALT; NEW; N

Derwent Class: B00

File Segment: CPI

ROYAUME DE BELGIQUE

N° 613.143



Classification Internationale :

A61K/C01d

Brevet mis en lecture le :

26.7.1962

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Economiques et de l'Energie.

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;

Vu le procès-verbal dressé le 26 janvier 1962 à 14 h. 50

au greffe du Gouvernement provincial du Brabant ;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: CIBA SOCIETE ANONYME,
à Bâle(Suisse),
repr. par l'Office Parette(Fred. Maes) à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux phénoxy-éthers et procédé pour
leur préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet
déposées en Suisse les 27 janvier et 6 décembre 1961 .

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention,
soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 26 juillet 1962.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS.

613143

MÉMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

Case 4749/1+2

BELGIQUE

BREVET D'INVENTION

formée par la société dite:

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME
BALE (Suisse)

pour:

Nouveaux phénoxy-éthers et procédé pour leur préparation
=====

Faisant l'objet de deux premières demandes de brevet
déposées en SUISSE, les
27 janvier 1961 et 6 décembre 1961.

La présente invention est relative à la préparation de dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogéno-phényl)-méthanes, dans lesquels les groupes alcoyles situés sur le groupe méthylène peuvent également être reliés entre eux, et de leurs sels.

Dans les nouveaux composés, les restes alcoyliques situés sur le groupe méthylène, restes qui peuvent être identiques ou différents, sont, de préférence, des restes alcoyliques inférieurs comportant de un à 5 atomes de carbon, comme les restes méthyle, éthyle, n-propyle.

H

5

isopropyle, ou bien des restes butyles ou pentyles droits ou ramifiés qui sont liés dans une position quelconque. Si les restes alcoylliques sont reliés entre eux, ils forment alors conjointement un reste alcoyllénique, par exemple un reste alcoyllénique inférieur, tel qu'un reste tétraméthylène ou pentaméthylène.

10

Les restes alcoylléniques qui, dans les groupements tertio-amino-alcoxy-halogénophényles, relient les groupes aminogènes tertiaires avec les atomes d'oxygène, sont, de préférence, des restes alcoylléniques inférieurs droits ou ramifiés qui comportent de deux à 5 atomes de carbone et séparent le groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène par 2 atomes de carbone au moins, tels des restes éthylène, des restes propylène, butylène ou pentylène droits ou ramifiés.

15

20

Les restes phénylène renferment notamment chacun de un à 2 atomes d'halogène. Les atomes d'halogène sont, de préférence, des atomes de chlore ou de brome, et ils se trouvent, de préférence, en position ortho par rapport au groupe tertio-amino-alcoxy.

25

Comme substituants du groupe aminogène tertiaire, on envisage surtout des restes hydrocarbonés inférieurs, qui peuvent aussi être interrompus par des hétéro-atomes tels que des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, et être éventuellement reliés avec le reste

H

alcoylénique, et/ou être substitués par des groupes hydroxy libres, des groupes aminogènes libres ou des groupes mercapto libres, ou par des atomes d'halogène, comme le fluor, le chlore ou le brome. Comme restes hydrocarbonés inférieurs, il y a lieu de citer surtout : des restes alcoyliques ou alcényliques inférieurs comme les restes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, des restes butyles, pentyles, hexyles ou heptyles droits ou ramifiés qui sont liés en un point quelconque, des restes allyles ou méthallyles, des restes cyclo-alcoyliques ou cyclo-alcényliques non-substitués ou substitués par un alcoyle, comme les restes cyclo-pentyle, cyclo-hexyle, cycloheptyle, cyclopentényle, cyclohexényle, des restes cyclo-alcoyliques ou cyclo-alcényliques non-substitués ou substitués par un alcoyle, comme les restes cyclopentyl- ou cyclohexényl-méthyle, -éthyle ou -propyle, des restes aralcoyliques ou aralcényliques comme les restes phényl-méthyle, phényl-éthyle, phényl-vinyle ou phényl-propyle, ou des restes alcoyléniques ou alcényléniques comme par exemple les restes butylène-(1,4), pentylène-(1,5), 1,5-diméthyl-pentylène-(1,5), hexylène-(1,6), hexylène-(1,5). Des restes de ce genre interrompus par des hétéro-atomes sont, par exemple, des restes alcoxy-alcoyliques ou des restes oxa-cyclo-alcoyl-alcoyliques comme les restes méthoxy-éthyle, éthoxy-

H

éthyle, propoxy-éthyle, butoxy-éthyle, méthoxy-propyle, méthoxy-éthoxy-éthyle, tétrahydrofuryleméthyle, méthyl-mercapto-éthyle, des restes oxa-, aza- ou thia-alcoyléniques ou -alcényléniques, comme les restes 2-azabutén-(1:2)-ylène-(1,4), 2-aza-, oxa- ou thia-butylène-(1,4), 2-aza-pentén-(1,2)-ylène-(1,5), 3-aza-, oxa- ou thia-pentylène-(1,5), 3-aza-hexylène-(1,6), 1,5-diméthyl-3-aza-pentylène-(1,5), 3-méthyl-3-aza-pentylène-(1,5) ou 3-hydroxy-éthyl-3-aza-pentylène-(1,5). Des restes tertio-amino-alcoxy dans lesquels un substituant du groupe aminogène tertiaire est relié avec le reste alcoylénique sont, par exemple, des restes N-alcoyl-pyrrolidiny1-2- ou -3-alcoxy ou des restes N-alcoyl-pipéridyl-2- ou -3-alcoxy.

Le groupe aminogène est surtout un groupe dialcoyl(inférieur)-aminogène comme les groupes diméthylaminogène, diéthylaminogène, dipropylaminogène, N-méthyl-N-éthylaminogène, un groupe N-alcoyl(inférieur)-N-cycloalcoylaminogène comme le groupe N-méthyl-N-cyclopentylaminogène ou le groupe N-méthyl-N-cyclohexylaminogène, un groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino, ou un groupe thia-morpholino comme le groupe pyrrolidino, pipéridino, morpholino, pipérazino ou N-méthyl-pipérazino.

Les nouveaux composés possèdent de précieuses

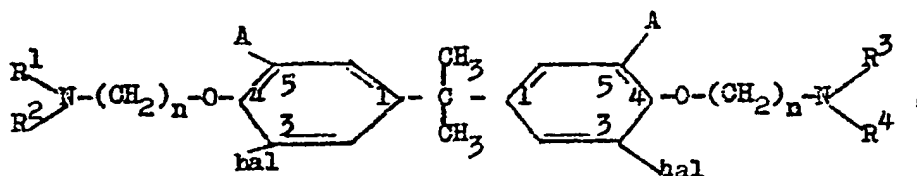
H

5

propriétés pharmacologiques. C'est ainsi qu'ils exercent un effet antipyrétique, analgésique et anti-inflammatoire ; ils possèdent notamment un effet antiparasitaire, tel qu'un effet amibicide et trypanocide. Ils peuvent par suite être utilisés en pharmacologie ou comme médicaments chez l'homme et l'animal. Ils sont cependant toutefois également intéressants comme produits intermédiaires pour la préparation de médicaments.

10

Il y a lieu de faire ressortir notamment les composés de formule



15

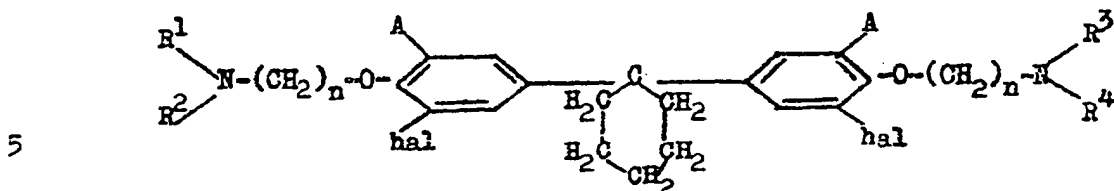
dans laquelle n est égal à 2 ou 3, "hal" représente du chlore ou du brome, et A représente du chlore, du brome ou de l'hydrogène, et R¹ à R⁴ représentent des restes alcoyliques inférieurs ou R¹ et R² et R³ et R⁴ ensemble avec l'atome d'azote forment chaque fois un anneau

20

alcoylène-iminogène pouvant aussi, comme décrit ci-dessus, être interrompu par des hétéro-atomes, ainsi

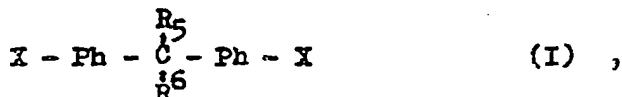
H

que leurs sels et les composés de formule



dans laquelle "hal", A, n et R¹ à R⁴ ont la signification indiquée, et les sels de ces composés.

10 Les nouveaux composés sont préparés d'une manière connue en elle-même. De préférence, on procède en transformant les restes X en groupes tertio-amino-alcoxy dans des composés de formule



20 dans laquelle R⁵ et R⁶ représentent des restes alcoyliques pouvant être reliés entre eux, et Ph représente des restes p-phénylène halogénés, et les restes X représentent des restes transformables en groupes amino-alcoxy tertiaires.

25 Un groupe X transformable en un groupe tertio-amino-alcoxy est, par exemple, le groupe Z-alcoxy dans lequel Z représente un reste transformable en un groupe aminogène tertiaire. Le reste Z est, par exemple, un reste échangeable contre un groupe aminogène, ledit

H

reste étant remplacé par le groupe aminogène tertiaire par réaction sur une amine secondaire. Dans ce cas, Z est surtout un groupe hydroxyle réactivement estérifié tel qu'il est spécifié plus loin, notamment un atome d'halogène ou un groupe aryl-sulfonyloxy.

En outre, on peut partir, par exemple, de composés de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 et Ph ont la signification indiquée et les restes X représentent des groupes Z-alcoxy transformables par réduction en un groupe amino-alcoxy tertiaire. Dans ce cas, il y a lieu de citer surtout des restes amino-alcoxy N-disubstitués qui portent, sur l'un au moins des atomes de carbone reliés au groupe aminogène, un groupe oxo pouvant être transformé en un groupe méthylène par réduction, par exemple à l'aide d'hydrure de lithium et d'aluminium.

D'autres restes X transformables en groupes amino-alcoxy tertiaires sont, par exemple, des groupes hydroxyles pouvant être transformés en groupes amino-alcoxy tertiaires d'une manière usuelle, par exemple en faisant réagir, sur un ester réactif d'un tertio-amino-alcanol, un composé de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 et Ph ont la signification indiquée et X représente un groupe hydroxyle, de préférence sous la forme d'un sel métallique tel que, par exemple, un sel de métal alcalin, ou en présence d'agents de condensation

H

capables de former un tel composé. Des esters réactifs sont, par exemple ceux avec des acides inorganiques ou organiques forts, de préférence ceux d'hydracide halogénés comme les acides chlorhydrique, bromhydrique ou iodhydrique, ou ceux d'acides aryl-sulfoniques comme l'acide benzène- ou toluène-sulfonique.

Un autre procédé de préparation des nouveaux composés consiste à traiter par des agents d'halogénéation, par exemple par du chlore ou du brome élémentaire, ou bien par des agents capables de céder du chlore ou du brome, des dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoyphényl)-méthanes dans lesquels les restes alcoylliques situés sur le groupe méthylène peuvent aussi être reliés entre eux, le cas échéant, sous la forme de leurs sels.

Les réactions indiquées sont effectuées d'une manière connue en elle-même, en la présence ou en l'absence de diluants et/ou d'agents de condensation, à basse température, à la température normale ou à chaud, à l'air libre ou en vase clos sous pression.

Suivant le mode opératoire choisi, on obtient les nouveaux composés sous la forme des bases libres ou de leurs sels. A partir des sels, on peut, d'une manière connue en elle-même, obtenir les bases aminées libres. A partir de ces dernières, on peut à nouveau, par réaction sur des acides appropriés à la formation

H

de sels thérapeutiquement utilisables, obtenir des sels, tels que, par exemple, ceux des hydracides halogénés, des acides sulfurique, azotique, phosphorique, thiocyanique, acétique, propionique, oxalique, malonique, tartrique, succinique, malique, méthane-sulfonique, éthane-sulfonique, hydroxy-éthane-sulfonique, benzène- ou toluène-sulfonique, ou d'autres acides thérapeutiquement utilisables.

Les substances de départ sont connues ou peuvent être obtenues suivant des méthodes connues en elles-mêmes.

L'invention concerne également les formes d'exécution du procédé dans lesquelles on part d'un composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade quelconque du procédé et effectue les phases encore manquantes dudit procédé, ou interrompt ce dernier à l'un quelconque de ses stades, ou bien dans lesquelles on forme les substances de départ dans les conditions de la réaction. C'est ainsi qu'on peut, par exemple, partir de dialcoyl-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-(p-X-halogénophényl)-méthanes dans lesquels X représente un reste transformable en un groupe amino-alcoxy tertiaire, et transformer ledit reste en un groupe tertio-amino-alcoxy tertiaire, par exemple de la manière indiquée ci-dessus. De cette manière, on peut par exem-

H

ple obtenir des composés dans lesquels les deux groupes aminogènes tertiaires ne sont pas identiques.

5 Les nouveaux composés peuvent être utilisés
comme médicaments, par exemple sous la forme de prépa-
rations pharmaceutiques les renfermant, eux ou leurs
sels, en mélange avec une matière de support pharmaceu-
tique, organique ou inorganique, solide ou liquide,
appropriée pour une application entérale, topique ou
parentérale. Pour la formation de cette matière de sup-
10 port, on envisage des substances ne réagissant pas sur
les nouveaux composés, comme par exemple, l'eau, la
gélatine, le lactose, l'amidon, le stéarate de magné-
sium, le talc, des huiles végétales, des alcools benzy-
liques, des gommes, des polyalcoylène-glycols, la vase-
15 line, la cholestérine ou d'autres excipients connus.
Les préparations pharmaceutiques peuvent se présenter,
par exemple, à l'état de comprimés, de dragées, d'on-
guents, de crèmes, ou sous forme liquide à l'état de
solutions, de suspensions ou d'émulsions. Le cas
20 échéant, elles sont stérilisées et/ou renferment des
substances auxiliaires telles que des agents de conser-
vation, de stabilisation, des agents mouillants ou émul-
sifiants, des sels servant à faire varier la pression
osmotique, des tampons et/ou des solubilisants. Elles
25 peuvent aussi renfermer encore d'autres substances

H

515193

thérapeutiquement précieuses. Les préparations sont
obtenues suivant les méthodes usuelles.

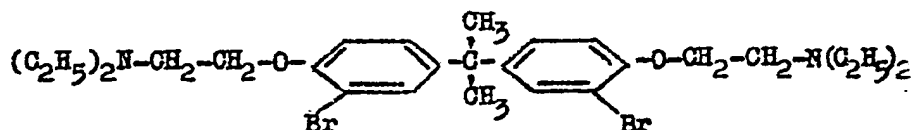
5 L'invention concerne également, à titre de
produits industriels nouveaux, les composés obtenus
par la mise en oeuvre du procédé défini ci-dessus.

10 L'invention est décrite plus en détail dans
les exemples non-limitatifs qui suivent, dans lesquels
les températures sont indiquées en degrés centigrades.

H

EXEMPLE 1

Dans 100 cm³ d'éthanol, on dissout 2,3 g de sodium. On ajoute à la solution 19 g de diméthyl-bis- β -bromo-4-hydroxy-phényl-méthane dans 200 cm³ d'éthanol. On ajoute alors au tout goutte-à-goutte 15 g de chlorure de β -diéthylamino-éthyle en solution dans 70 cm³ de benzène, puis chauffe à reflux pendant 2 heures. On refroidit, filtre, évapore à sec sous vide, dissout le résidu dans un mélange de 300 cm³ d'éther et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis extrait avec de l'acide chlorhydrique binormal le diméthyl-bis- β -bromo-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

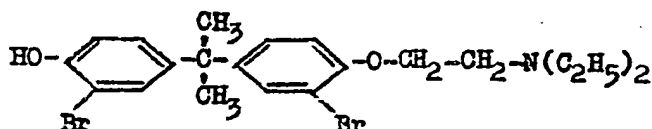


qui s'est formé. On alcalinise l'extrait chlorhydrique avec une solution décanormale d'hydroxyde de sodium, reprend à nouveau la base qui s'est séparée dans un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle, sèche avec du sulfate de sodium et évapore le solvant. On dissout le résidu dans 50 cm³ d'alcool et ajoute une solution concentrée de 19 g d'acide citrique dans de l'éthanol. Il cristallise le dicitrate que l'on isole et recristallise dans de l'alcool. Il fond à 129-131°.

EXEMPLE 2

5 Dans 200 cm³ d'éthanol, on dissout 2,3 g de sodium. On ajoute à la solution 38,6 g de diméthyl-
bis- β -bromo-4-hydroxy-phényl]-méthane dans 200 cm³
10 d'éthanol. On ajoute alors lentement au tout goutte-à-goutte 15 g de chlorure de β -diéthylamino-éthyle en solution dans 70 cm³ de benzène, puis chauffe à reflux pendant 2 heures. On refroidit, filtre, évapore à sec sous vide, dissout le résidu dans un mélange de 300 cm³ d'éther et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle, puis extrait avec 200 cm³ d'acide chlorhydrique binormal le diméthyl- β -bromo-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl]- β' -bromo-4'-hydroxy-phényl]-méthane de formule

15



qui s'est formé. On neutralise l'extrait chlorhydrique avec 200 cm³ d'une solution binormale d'hydroxyde de sodium, reprend à nouveau la base qui s'est séparée dans
20 un mélange d'éther et d'acétate d'éthyle, sèche avec du sulfate de sodium et évapore le solvant. Le monocitrate fond à 125-127° (dans l'alcool).

25 D'une manière analogue à celle décrite ci-dessus, on fait réagir le diméthyl- β -bromo-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl]- β' -bromo-4'-hydroxy-phényl]-

5

méthane ainsi obtenu sur 15 g de chlorure de β -diéthylamino-éthyle en solution dans 70 cm³ de benzène, puis traite d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1. On obtient ainsi le dicitrate du diméthyl-bis- β -bromo-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane, composé qui s'avère identique au dicitrate décrit dans l'exemple 1.

EXEMPLE 3

10

Dans 200 cm³ d'éthanol, on dissout 2,5 g de sodium et ajoute 19,2 g de diméthyl-bis- β -bromo-4-hydroxy-phényl-méthane.

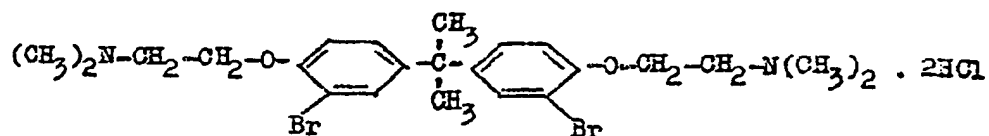
15

On dissout 18,5 g de chlorhydrate de β -diméthylamino-éthyle dans 25 cm³ d'eau et ajoute au tout une solution de 35 cm³ de carbonate de potassium concentré. On reprend dans 100 cm³ de benzène la base chlorée qui s'est séparée, sèche la solution benzénique et l'ajoute goutte-à-goutte à la solution du dérivé du diphenylméthane. On fait bouillir à reflux pendant 3 heures, filtre, concentre jusqu'au tiers du volume environ et ajoute à la solution 50 cm³ d'une solution alcoolique binormale d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β -bromo-4-(β -diméthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de

20

11

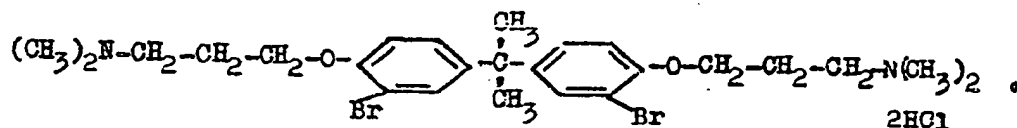
formule



5 qui, après recristallisation dans de l'isopropanol, fond à 201°.

EXEMPLE 4

10 Dans 200 cm³ d'éthanol, on dissout 2,3 g de sodium et ajoute 19,2 g de diméthyl-bis- β -bromo-4-hydroxy-phényl]-méthane. A partir de 21 g de chlorhydrate du chlorure de γ -diméthylaminopropyle, on est la base en liberté comme décrit dans l'exemple 3, reprend dans du benzène et ajoute goutte-à-goutte à la température ambiante à la solution du diphénylméthane. Après
15 avoir fait bouillir pendant 3 heures, on filtre, évapore, dissout le résidu dans 100 cm³ d'un mélange d'alcool et d'éther (1:1), puis ajoute 50 cm³ d'une solution alcoolique binormale d'acide chlorhydrique. On précipite avec
20 de l'éther le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β -bromo-4-(γ -diméthylamino-propoxy)-phényl]-méthane de formule

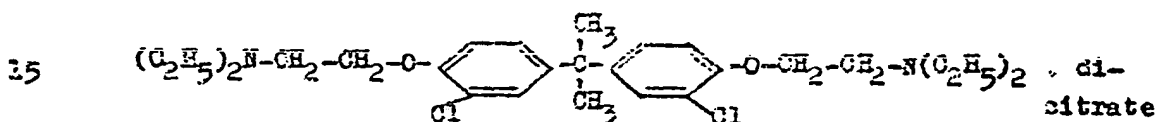


25 et le recristallise dans de l'isopropanol. Il fond alors à 206°.

H

EXEMPLE 5

5 D'une manière analogue à celle de l'exemple 4, on fait réagir 2,3 g de sodium dans 200 cm³ d'alcool sur 15 g de diméthyl-bis-β-chloro-4-hydroxy-phényl-
méthane, puis ajoute goutte-à-goutte, au sel diacide
qui s'est formé, 15 g de chlorure de β-diéthylamino-
éthyle dans 70 cm³ de benzène. Après avoir fait bouil-
lir pendant 3 heures à reflux, on filtre, évapore sous
vide, dissout le résidu avec 50 cm³ d'alcool, ajoute
10 19 g d'acide citrique, puis sépare sous forme cristal-
line, à l'aide d'éther, le dicitrate du diméthyl-bis-
β-chloro-4-(β-diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane
de formule



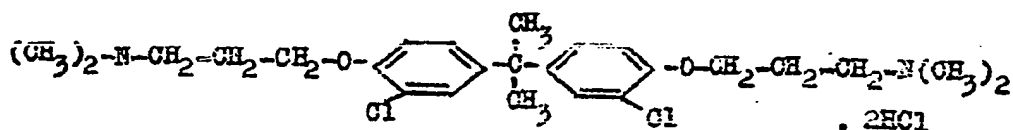
qui, après recristallisation dans de l'éthanol à 90 %, fond à 149-150°.

EXEMPLE 6

20 A 2,3 g de sodium en solution dans 100 cm³ d'éthanol, on ajoute 15 g de diméthyl-bis-β-chloro-4-hydroxy-phényl-méthane. A partir de 21 g de chlorhydrate du chlorure de γ-diéthylamino-propyle, on pré-
pare, par dissolution dans 25 cm³ d'eau, réaction sur
25 50 cm³ d'une solution concentrée de carbonate de potas-

H

sium et reprise dans 150 cm³ de benzène, une solution benzénique de chlorure de diméthylamino-propyle qu'on ajoute en agitant, à la température ambiante, à la solution du sel disodique qui est mentionnée ci-dessus. On fait bouillir pendant 3 heures à reflux, filtre, ajoute 50 cm³ d'une solution alcoolique binormale d'acide chlorhydrique, précipite par addition d'éther le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β -chloro-4-(α -diméthylamino-propoxy)-phényl-méthane de formule



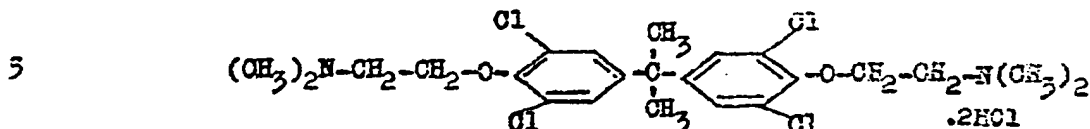
et le recristallise dans de l'isopropanol. Il fond alors à 197-198°.

EXEMPLE 7

Suivant l'exemple 6, on met la base en liberté à partir de 18,5 g de chlorhydrate du chlorure de β -diméthylamino-éthyle, et l'ajoute goutte-à-goutte, à l'état de solution benzénique, à une solution préparée de la façon suivante : on dissout 2,3 g de sodium dans 100 cm³ d'éthanol, puis ajoute 18,3 g de diméthyl-bis- β ,5-dichloro-4-hydroxy-phényl-méthane. On fait bouillir à reflux pendant 3 heures, filtre, évapore à sec sous vide et transforme la base qui cristallise, en solution alcoolique, avec 50 cm³ d'une solution alcoolique

H

d'acide chlorhydrique, en le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β ,5-dichloro-4-(β -diméthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

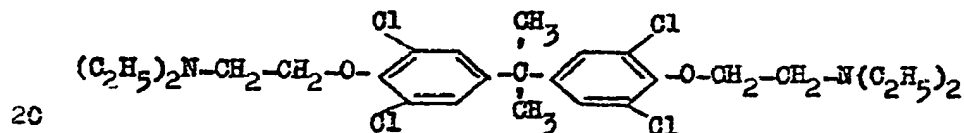


qui cristallise par addition d'éther et est recristallisé dans un mélange d'isopropanol et d'acétate d'éthyle. Il fond alors à 220°.

10

EXEMPLE 8

Suivant la méthode décrite dans l'exemple 1, on fait réagir 2,3 g de sodium dans 100 cm³ d'éthanol, 10,3 g de diméthyl-bis- β ,5-dichloro-4-hydroxy-phényl-méthane et 15 g de chlorure de β -diéthylamino-éthyle dans 70 cm³ de benzène, puis transforme en dichlorhydrate le diméthyl-bis- β ,5-dichloro-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

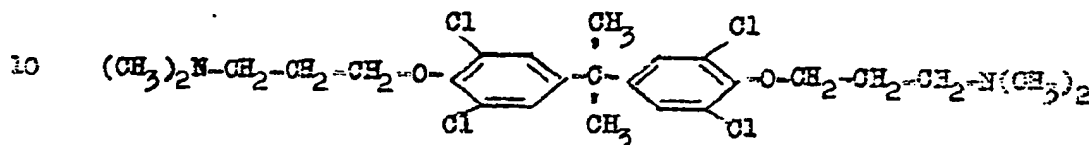


qui s'est formé, puis le recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'éther. Il fond alors à 207-208°.

Handwritten signature

EXEMPLE 9

Suivant la méthode décrite dans les exemples 6 et 7, on fait réagir et traite 2,3 g de sodium, 100 cm³ d'éthanol, 18,3 g de diméthyl-bis-3,5-dichloro-4-hydroxy-phényl7-méthane et 21 g de chlorhydrate du chlorure de γ-diméthylamino-propyle, puis transforme le diméthyl-bis-3,5-dichloro-4-(γ-diméthylamino-propoxy)-phényl7-méthane de formule



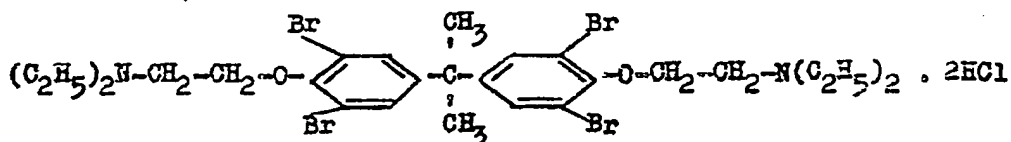
ainsi obtenu en le dichlorhydrate que l'on recristallise dans un mélange d'isopropanol et d'acétate d'éthyle. Il fond alors à 232°.

EXEMPLE 10

Dans 100 cm³ d'alcool absolu, on dissout 2,3 g de sodium et ajoute ensuite une solution de 27,2 g de diméthyl-bis-3,5-dibromo-4-hydroxy-phényl7-méthane dans 200 cm³ d'alcool absolu. Ensuite, on ajoute encore goutte-à-goutte, au cours de 5 minutes, 14,9 g de chlorure de β-diéthylamino-éthyle dans 50 cm³ de benzène absolu, puis, tout en agitant, fait bouillir le mélange réactionnel à reflux pendant 6 heures. Après refroidissement, on sépare par filtration le chlorure de sodium qui s'est formé, puis évapore la liqueur-mère à sec.

H

On reprend le résidu huileux dans de l'éther, extrait à deux reprises avec une solution binormale d'hydroxyde de sodium, sèche avec du sulfate de sodium et fait précipiter, avec une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β ,5-dibromo-4-(β -diéthylamino-éthoxy)-phényl7-méthane de formule



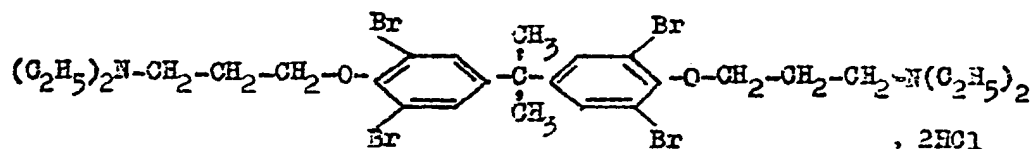
qui, après recristallisation dans un mélange d'alcool et d'acétate d'éthyle isopropyliques, fond à 208-209° en se décomposant.

EXEMPLE 11

Dans 200 cm³ d'alcool absolu, on dissout 4,8 g de sodium et ajoute ensuite une solution de 27,2 g de diméthyl-bis- β ,5-dibromo-4-hydroxy-phényl7-méthane dans 200 cm³ d'alcool absolu. On ajoute alors encore 20,47 g de chlorhydrate du chlorure de γ -diéthylamino-propyle, puis, tout en agitant, fait bouillir le mélange réactionnel pendant 6 heures à reflux. Après refroidissement, on sépare par filtration le chlorure de sodium qui a précipité et évapore la liqueur-mère à sec. On fait brièvement bouillir le résidu avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre, ajoute 50 cm³ d'une solution alcoolique 2,45-normale d'acide chlorhydrique, évapore à sec, dissout le résidu huileux dans peu d'alcool isopropylique

et ajoute de l'acétate d'éthyle jusqu'à cristallisation commençante. Au bout d'une heure, on sépare par essorage le dichlorhydrate du diméthyl-bis- β ,5-dibromo-4-(γ -diéthylamino-propoxy)-phényl-méthane de formule

5



qui a précipité, le lave à l'acétate d'éthyle et le sèche. Il fond à 205-206°.

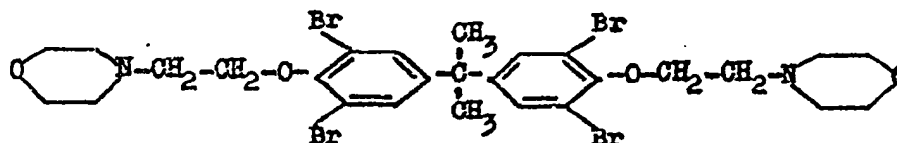
10

EXEMPLE 12

15

A une solution de 4,6 g de sodium dans 200 cm³ d'alcool absolu, on ajoute d'un coup 27,2 g de β , β -bis-(3,5-dibromo-4-hydroxy-phényl)-propane en solution dans 200 cm³ d'alcool absolu. On ajoute ensuite encore 13,6 g de chlorhydrate du chlorure de morpholino-éthyle, agite le mélange réactionnel pendant 6 heures à reflux et laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante. On sépare par essorage le précipité cristallin, le lave, d'abord à l'alcool, puis à l'eau, et finalement le sèche. On obtient ainsi le diméthyl-bis- β ,5-dibromo-4-(morpholino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

20



25

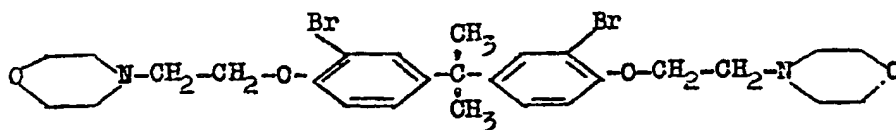
qui fond à 120-122°.

H

Pour la transformation en le dichlorhydrate, on dissout la base dans 50 cm³ d'alcool absolu renfermant la quantité calculée de gaz chlorhydrique. Au bout de peu de temps, le dichlorhydrate commence à précipiter. On le sépare par essorage, le lave à l'alcool et le sèche. Il fond à 206-207°.

EXEMPLE 12

A une solution de 4,6 g de sodium dans 200 cm³ d'alcool absolu, on ajoute d'un coup 19,3 g de β, β -bis-(3-bromo-4-hydroxy-phényl)-propane en solution dans 100 cm³ d'alcool absolu. On ajoute ensuite encore 13,5 g de chlorhydrate du chlorure de morpholino-éthyle, agite le mélange réactionnel à reflux pendant 6 heures et laisse reposer pendant une nuit à la température ambiante. On sépare par filtration le chlorure de sodium qui a précipité et évapore à sec la liqueur-mère alcoolique. On obtient ainsi le diméthyl-bis- β -bromo-4-(morpholino-éthoxy)-phényl-méthane de formule



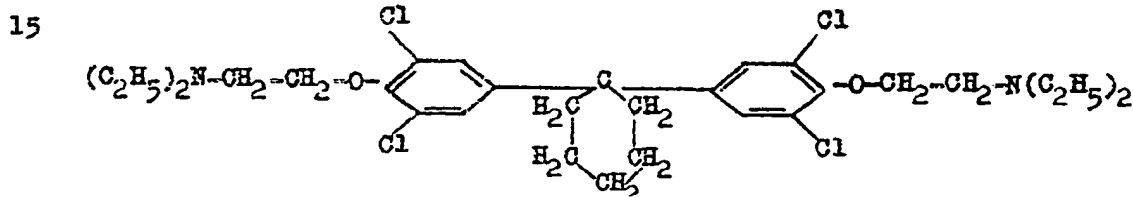
sous la forme d'une huile épaisse.

Par dissolution dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle et addition de la quantité calculée d'une solution alcoolique d'acide chlorhydrique, on peut le transformer en le dichlorhydrate qui fond à 234-237°.

11

EXEMPLE 14

A une solution de 2,35 g de sodium dans 100 cm³ d'alcool absolu, on ajoute d'un coup une solution de 20,7 g de 1,1-bis-(3,5-dichloro-4-hydroxy-phényl)-cyclohexane dans 100 cm³ d'alcool absolu. Tout en agitant, on ajoute ensuite goutte-à-goutte à cette solution, au cours de 10 minutes environ, 13,9 g de chloréthyl-diéthylamine en solution dans 50 cm³ de benzène absolu. On agite ensuite à reflux pendant 6 heures encore, laisse reposer pendant une nuit, sépare par filtration le chlorure de sodium qui a précipité et évapore à sec le filtrat alcoolique. On obtient ainsi le pentaméthylène-bis-3,5-dichloro-4-(diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

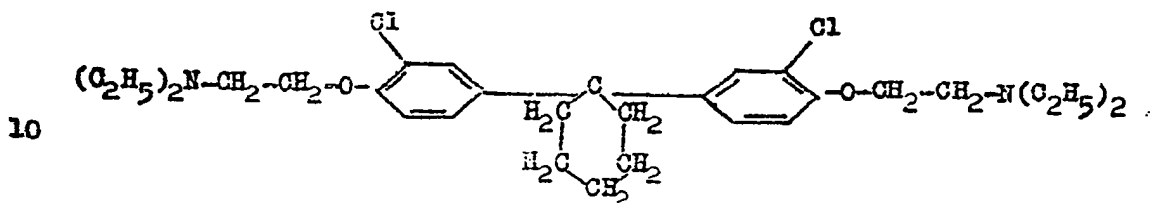


sous la forme d'une huile épaisse presque incolore.

20 Par dissolution dans 100 cm³ d'alcool absolu et addition d'une solution alcoolique de la quantité calculée d'acide nitrique, on le transforme en le dicitrate fondant à 125-126°.

EXEMPLE 15

Suivant le procédé décrit dans l'exemple précédent, on obtient, à partir de 2,17 g de sodium, de 15,9 g de 1,1-bis-(3-chloro-4-hydroxy-phényl)-cyclohexane et de 12,8 g de chloréthyl-diéthylamine, le pentaméthylène-bis-3-chloro-4-(diéthylamino-éthoxy)-phényl-méthane de formule

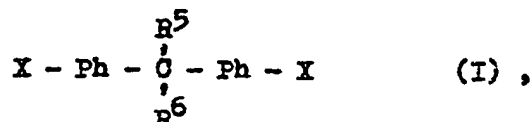


Le dicitrate de cette base fond à 121-123°.

H

Revendications

I.- Un procédé de préparation de nouveaux phénoxy-éthers, caractérisé par le fait que, dans des composés de formule



dans laquelle R^5 et R^6 représentent des restes alcoyliques pouvant être reliés entre eux, et Ph représente des restes p-phénylène halogénés et les restes X représentent des restes transformables en groupes amino-alcoy tertiaires, on transforme lesdits restes en de tels groupes, ou bien qu'on traite par des agents d'halogénéation des dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-phényl)-méthanes dans lesquels les restes alcoyliques situés sur le groupe méthylène peuvent aussi être reliés entre eux et, si on le désire, qu'on transforme en leurs sels les bases obtenues ou qu'on transforme en les bases libres les sels obtenus.

Le présent procédé peut encore être caractérisé par les points suivants :

1) Dans un composé de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 et Ph ont la signification indiquée sous I.-, et les restes X représentent des groupes

H

Z-alcoxy, dans lesquels Z représente un reste transformable en un groupe aminogène tertiaire, on transforme Z en un groupe aminogène tertiaire.

5 2) Dans un composé de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 , Ph et X ont la signification indiquée sous 1), et Z représente un reste échangeable contre un groupe aminogène, on transforme Z en un groupe aminogène tertiaire par réaction sur une amine secondaire.

10 3) Le groupe Z échangeable contre un groupe aminogène est un groupe hydroxyle réactivement estérifié.

15 4) Dans un composé de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 , Ph et X ont la signification donnée sous 1) et le reste Z-alcoxy est un reste transformable par réduction en un groupe amino-alcoxy tertiaire, on transforme par réduction ledit reste Z-alcoxy en un groupe amino-alcoxy tertiaire.

20 5) Le reste Z-alcoxy transformable par réduction en un groupe amino-alcoxy tertiaire représente un reste amino-alcoxy N-disubstitué qui porte un groupe oxo au moins sur l'un des atomes de carbone reliés au groupe aminogène.

25 6) On fait réagir, sur un ester réactif d'un tertio-amino-alcanol, un composé de la formule (I), dans laquelle R^5 , R^6 et Ph ont la signification donnée sous I., et X représente un hydroxyle.

11

7) On effectue la réaction en présence d'un agent de condensation basique.

8) On utilise, comme agent d'halogénéation, le chlore ou le brome élémentaire.

5 9) On part d'un composé obtenu comme produit intermédiaire à un stade quelconque du procédé et effectue les phases encore manquantes dudit procédé, ou interrompt ce dernier à l'un quelconque de ses stades, ou bien forme une substance de départ dans les conditions
10 de la réaction ou l'utilise sous la forme de ses sels.

15 10) Dans des dialcoyl-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-(p-X-halogénophényl)-méthanes, dans lesquels les restes alcoyliques situés sur le groupe méthylène peuvent aussi être reliés entre eux et dans lesquels X représente un reste transformable en un groupe tertio-amino-alcoxy, on transforme X en un tel groupe.

20 11) On fait réagir, sur un ester réactif d'un tertio-amino-alcanol, des dialcoyl-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-(p-hydroxy-halogénophényl)-méthanes dans lesquels les restes alcoyliques situés sur le groupe méthylène peuvent aussi être reliés entre eux.

12) On prépare des dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes ou leurs sels.

25 13) On prépare des alcoylène-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes ou leurs sels.

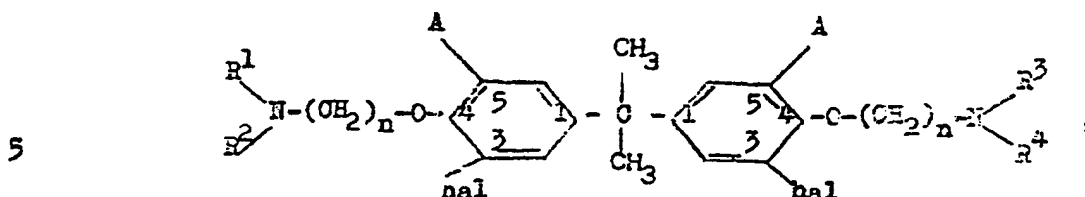
M

14) On prépare des dialcoyl-bis-(p-tertio-
amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes, dans lesquels
les restes alcoylliques situés sur le groupe méthylène
sont des restes alcoylliques inférieurs, et dans lesquels
5 les restes alcoylléniques reliant le groupe aminogène
tertiaire et l'atome d'oxygène de l'éther sont des
restes alcoylléniques inférieurs droits ou ramifiés qui
comportent de 2 à 5 atomes de carbone et séparent le
groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène par deux
10 atomes de carbone au moins, et dans lesquels les restes
phényles renferment chacun de un à 4, de préférence de un
à 2 atomes d'halogène, ou leurs sels.

15) On prépare des alcoyllène-bis-(p-tertio-
amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes dans lesquels le
15 reste alcoyllénique situé sur le groupe méthylène est
un reste alcoyllénique inférieur, et dans lesquels les
restes alcoylléniques reliant le groupe aminogène ter-
tiaire et l'atome d'oxygène de l'éther sont des restes
alcoylléniques inférieurs droits ou ramifiés qui compor-
20 tent de deux à cinq atomes de carbone et séparent le
groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène de
l'éther par deux atomes de carbone au moins, et dans
lesquels les restes phényles renferment chacun de un à
4, de préférence de un à 2 atomes d'halogène, ou leurs
25 sels.

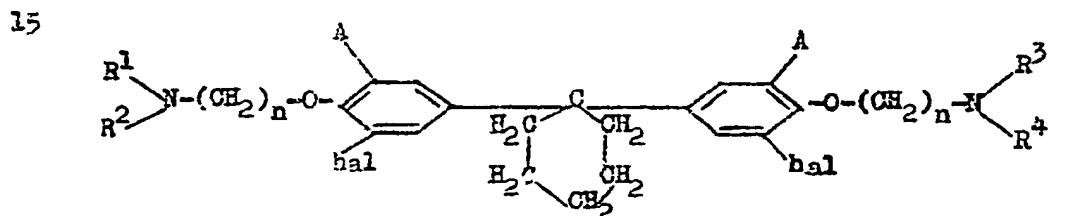
H

15) On prépare des composés de formule



10 dans laquelle n est égal à 2 ou 3, "hal" représente du chlore ou du brome, et A représente du chlore, du brome ou de l'hydrogène, et R^1 à R^4 représentant des restes alcoylliques inférieurs, ou R^1 et R^2 et R^3 et R^4 ensemble forment chaque fois avec l'atome d'azote un anneau alcoyllène-iminogène pouvant aussi être interrompu par des hétéro-atomes, ou leurs sels.

17) On prépare des composés de formule



20 dans laquelle n est égal à 2 ou 3, "hal" représente du chlore ou du brome, et A représente du chlore, du brome ou de l'hydrogène, et R^1 à R^4 représentant des restes alcoylliques inférieurs, ou R^1 et R^2 et R^3 et R^4 ensemble forment chaque fois avec l'atome d'azote un anneau alcoyllène-iminogène pouvant également être interrompu par des hétéro-atomes, ou leurs sels.

25

515143

II.- A titre de produits industriels nouveaux :

veaux :

18) Les composés obtenus par la mise en oeuvre du procédé défini sous I.- et 1) à 17).

5

19) les dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes et leurs sels.

20) Les alcoylène-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes et leurs sels.

10

21) Les dialcoyl-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes dans lesquels les restes alcoylliques situés sur le groupe méthylène sont des restes alcoylliques inférieurs, et dans lesquels les restes alcoylléniques reliant le groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène de l'éther sont des restes alcoylléniques inférieurs droits ou ramifiés qui comportent de 2 à 5 atomes de carbone et séparent le groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène par deux atomes de carbone au moins, et dans lesquels les restes renferment chacun de un à 4, de préférence de un à 2 atomes d'halogène, et leurs sels.

15

20

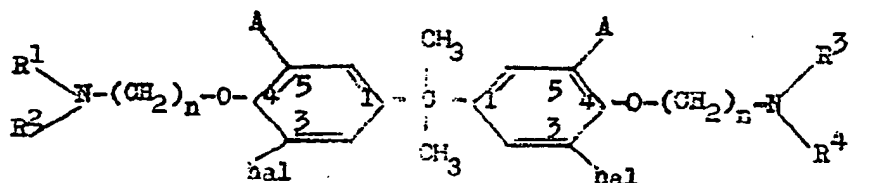
22) Les alcoylène-bis-(p-tertio-amino-alcoxy-halogénophényl)-méthanes dans lesquels le reste alcoyllénique situé sur le groupe méthylène est un reste alcoyllénique inférieur, et dans lesquels les restes alcoylléniques reliant le groupe aminogène tertiaire et

25

H

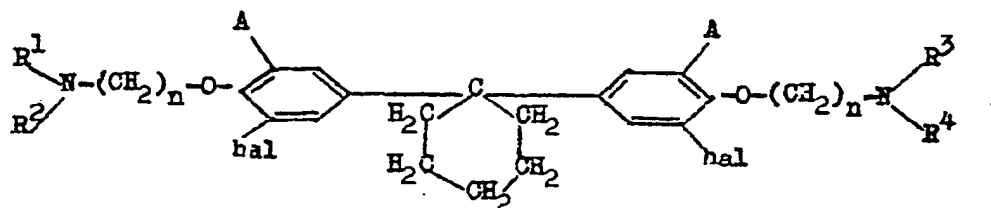
d'oxygène de l'éther sont des restes alcoyléniques inférieurs droits ou ramifiés qui comportent de 2 à 5 atomes de carbone et séparent le groupe aminogène tertiaire et l'atome d'oxygène par deux atomes de carbone au moins, et dans lesquels les restes phényles renferment chacun de un à 4, de préférence de un à 2 atomes d'halogène, et leurs sels.

23) Les composés de formule



dans laquelle n est égal à 2 ou 3, "hal" représente du chlore ou du brome, et A représente du chlore, du brome ou de l'hydrogène, et R¹ à R⁴ représentent des restes alcoyléniques inférieurs ou R¹ et R² et R³ et R⁴ ensemble forment chaque fois avec l'atome d'azote un anneau alcoylène-iminogène pouvant également être interrompu par des hétéro-atomes, et leurs sels.

24) Les composés de formule



dans laquelle n est égal à 2 ou 3, "hal" représente du chlore ou du brome, et A représente du chlore, du brome ou de l'hydrogène, et R^1 à R^4 représente des restes alcoyliques inférieurs ou R^1 et R^2 et R^3 et R^4 chaque fois forment ensemble avec l'atome d'azote un anneau alcoylène-iminogène pouvant également être interrompu par des hétéro-atomes, et leurs sels.

25) Le diméthyl-bis-4-(β -diméthylaminoéthoxy)-3,5-dichloro-phényl-méthane et ses sels.

26) Le diméthyl-bis-4-(β -diméthylaminoéthoxy)-3-bromo-phényl-méthane et ses sels.

27) Le diméthyl-bis-4-(β -diéthylaminoéthoxy)-3-chloro-phényl-méthane et ses sels.

28) Le diméthyl-bis-4-(β -diéthylaminoéthoxy)-3,5-dichloro-phényl-méthane et ses sels.

29) Le diméthyl-bis-4-(β -diéthylaminoéthoxy)-3-bromo-phényl-méthane et ses sels.

30) Le diméthyl-bis-4-(β -diéthylaminoéthoxy)-3,5-dibromo-phényl-méthane et ses sels.

31) Le diméthyl-bis-4-(γ -diméthylamino-n-propoxy)-3-chloro-phényl-méthane et ses sels.

32) Le diméthyl-bis-4-(γ -diméthylamino-n-propoxy)-3,5-dichloro-phényl-méthane et ses sels.

33) Le diméthyl-bis-4-(γ -diméthylamino-n-propoxy)-3-bromo-phényl-méthane et ses sels.

14

34) Le diméthyl-bis- γ -[4-(diéthylamino-
n-propoxy)-3,5-dibromo-phényl]-méthane et ses sels.

35) Le diméthyl-bis- β -[4-(morpholino-
éthoxy)-3,5-dibromo-phényl]-méthane et ses sels.

5

36) Le diméthyl-bis- β -[4-(morpholino-
éthoxy)-3-bromo-phényl]-méthane et ses sels.

37) Le pentaméthylène-bis- β -[4-(diéthyl-
amino-éthoxy)-3,5-dichloro-phényl]-méthane et ses sels.

10

38) Le pentaméthylène-bis- β -[4-(diéthyl-
amino-éthoxy)-3-chloro-phényl]-méthane et ses sels.

H

015143

- 34 -

39) Le diméthyl-(4-hydroxy-3-bromo-phényl-
[4'-(β -diéthylamino-éthoxy)-3'-bromo-phényl]-méthane.

40) Les nouveaux composés décrits dans les
exemples 1 à 11.

5

41) Les nouveaux composés décrits dans les
exemples 12 à 15.

Bruxelles, le 26 janvier 1962
Par procuration de la

Société dite : CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

Pr. Office PARETTE

Fred. Maas

Mémoire descriptif

J. Haloy

TRENTE QUATRE PAGES